



扫二维码 看科学报



扫二维码 看科学网

死磕 11 年,他从“垃圾箱”里捡到宝

■本报记者 孟凌霄

“宁在一点打井,不可到处挖坑。”回忆过去 10 余年的科研之路,中国科学院生物物理研究所(以下简称生物物理所)研究员刘超培感慨颇深。

2010 年博士毕业后,刘超培曾以两年“闪电战”的速度发表了重要成果,可紧接着便是“超长待机”般的沉寂。过去 11 年间,他以第一作者和通讯作者发表的论文数量仅有两篇。谈及此事,刘超培对《中国科学报》坦言:“这 11 年,我只想一个问题弄清楚。”

近日,刘超培耗时 11 年的研究终于登上《科学》。这一研究破解了染色质结构和 DNA 复制领域 30 多年的难题。审稿专家高度评价了这项研究的价值,并称其“开拓出新的方向”。作为第一作者兼通讯作者,刘超培在朋友圈写道:“坚持总会有收获,虽然来得晚了点。”

从“五年计划”到 11 年的“持久战”

2010 年夏天,刘超培从中国科学院高能物理研究所毕业,来到生物物理所。

刘超培在博士期间曾参与过生命科学的交叉研究,于是他决定在表观遗传结构生物学领域的领军人物许瑞明实验室开启博士后研究。

两年后,刘超培就打赢了在表观遗传学领域的“第一仗”:成功解析了组蛋白变体与伴侣蛋白复合物的结构,解决了领域内困扰多年的变体识别问题,并以第一作者身份将该成果发表于《自然-结构 & 分子生物学》。

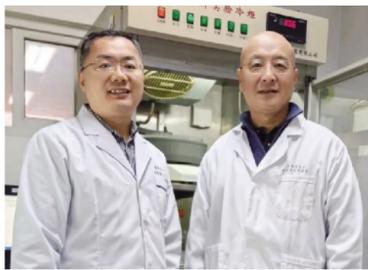
接下来,初战告捷的刘超培把目光瞄准了领域内的“终极问题”。

上世纪 70 年代起,染色质结构和 DNA 复制的关系日益被重视。1989 年,美国冷泉港实验室生物化学家 Bruce Stillman 首次发现了 CAF-1,这一复合物紧随 DNA 复制复合体之后,负责染色质的组装。然而,其结构一直未得到解析,使得许多关键问题无法解释。这是组蛋白伴侣研究中被公认的“硬骨头”。

2012 年末,刘超培在深入思考后,准备主动接受这个挑战。他清楚,如果能真正看清 CAF-1 复合体的结构,将会极大促进对核小体装配过程的认知,“要做就做最难”。

有了博士后研究期间打赢“闪电战”的自信,他给自己定下了“五年计划”,希望 5 年内能在这个问题上取得突破性进展。

起初两三年,研究顺利得超乎想象。刘超



刘超培(左)与许瑞明。受访者供图

培采取“分段”的研究方法,将不同片段组合的 CAF-1 进行大量结晶条件筛选,成功解析了 CAF-1 核心部分 3.5 埃的晶体结构,从而揭示了 CAF-1 自身的柔性结构;大亚基“像一根柔软的绳子蜿蜒展开”,两端分别拴住两个球状的小亚基。

“这是一个很好的开始,证明我们的方向是对的。”刘超培告诉《中国科学报》,研究初期的成功让团队对解析 CAF-1 与组蛋白复合物的结构信心倍增,胜利的曙光仿佛近在眼前。

那时的他还没有预料到,接下来的研究会陷入僵局,“五年计划”将演变为一场耗时 11 年的“持久战”。

“垃圾箱”里挖出宝藏数据

那几年,搞科研的刘超培像是一个“患上高度近视的人”。

“结构生物学要眼见为实,如果一直看不清,就无法进一步了解结构和作用机制。”刘超培介绍,与博士后阶段的组蛋白识别研究工作不同,此次研究包括组蛋白的修饰、修饰和最终装配过程,有许多因子参与其中,研究难度也呈指数级上升。

在解析 CAF-1 的三元晶体结构后,刘超培引入了组蛋白,试图得到完整的复合物,这意味着样品性质更不稳定、结晶条件更难筛选。另外,样本颗粒太小,且落在冷冻电镜的“视觉盲区”。

在不断尝试中,研究迟迟没有取得进展。直到在一次蛋白纯化的实验中,刘超培发现一条杂带怎么也去不掉,质谱鉴定结果显示该杂

带是杆状病毒的 PCNA 蛋白(增殖细胞核抗原)。他立刻联想到,在染色质结构重建和 DNA 复制期间,CAF-1、组蛋白、PCNA 和 DNA 都起到重要作用。如果把它们装配到一起,会碰撞出什么样的火花呢?

实验结果很快就出来了,不出意外又是“失败”——在引入更多变量后,不但没有得到理想中的大型复合物,反而更为复杂、更难以观察。

但其中一个现象引起了刘超培的注意:在数据处理过程中,某些微小颗粒的分辨率有改善的迹象。他大胆推测,也许 DNA 在其中起到了缓冲剂的作用。

于是,他立刻尝试用不同长度的 DNA 片段进行测试,当试到 30-bp DNA 时,冷冻电镜下的 CAF-1 图像顿时清晰可辨。当用更长的 147-bp DNA 时,他竟获得了意外之喜:右手螺旋核小体中间态。

在刘超培看来,这一误打误撞的灵感时刻,宣告着所谓“垃圾数据”的胜利。

他介绍,在许瑞明实验室,数据不会被贴上“有用”或“垃圾”的标签。即使实验没有得到预期的结果,也不意味着失败;相反,只要数据足够靠谱,都可以尝试从看似无用的“垃圾数据”中挖掘出有价值的线索,以帮助后续课题推进。

“另外,合作也很重要。”刘超培感慨,研究的最终突破离不开所里其他课题组的鼎力支持,大家齐心协力对 CAF-1 的结构与功能做了完美的诠释。

2022 年夏天,经过整整 10 年的探索,刘超培所在团队终于向《科学》编辑部提交了论文。出乎意料的是,他们收到了一封拒稿信——尽管这项研究引发了审稿人的浓厚兴趣,但由于这是前所未有的突破性发现,编辑部要求研究团队提供更为详细的证明,建议补充数据后重新投递。

在补充实验的一年里,刘超培每天必做的事就是搜索领域进展,看工作是否被国际同行抢发。

现在看来,那时的刘超培似乎多虑了。因为直到今年,国际同行新发的 CAF-1 论文仍停留在雾里看花的阶段,与生物物理所 CAF-1 研究的“集大成者”还有很长一段距离。

经过一年的修改,他们的第二次投稿终于被顺利接收。审稿专家高度评价了这项研究的价值——“该研究开拓出新的方向”。仅两个月,论文便在《科学》正式发表。(下转第 2 版)

中国科学院党组传达学习中央经济工作会议精神

本报讯(记者辛雨)12月14日,中国科学院党组召开专题会议,传达学习中央经济工作会议精神。中国科学院院长、党组书记侯建国主持会议,传达习近平总书记重要讲话精神和会议精神,并对全院抓好学习贯彻提出要求。中国科学院党组成员出席会议。

会议指出,今年的中央经济工作会议是在全面贯彻党的二十大精神开局之年召开的一次十分重要的会议。习近平总书记的重要讲话全面总结今年经济工作,深刻分析当前经济形势,系统部署 2024 年经济工作,具有很强的政治性、思想性、战略性、指导性,为做好明年经济工作、全面建设社会主义现代化国家开好局起好步,指明了前进方向、提供了根本遵循。中央经济工作会议将“以科技创新引领现代化产业体系建

设”作为 2024 年经济工作的首要任务进行部署,充分体现了以习近平同志为核心的党中央对科技创新的高度重视和殷切期望。全院上下必须认真学习领会,以实际行动把党中央各项决策部署落实到位。

侯建国对全院深入学习贯彻习近平总书记重要讲话精神和中央经济工作会议精神提出要求。一是强化政治意识,切实把思想和行动统一到

到习近平总书记重要讲话和会议精神上来,统一到党中央重大决策部署上来。二是强化责任意识,紧扣国家战略科技力量使命定位,以科技创新支撑引领经济社会高质量发展为重点任务,坚决扛起高水平科技自立自强的时代重任。三是强化产出意识,突出需求牵引和应用导向,依靠科技创新打通产业链供应链中的“堵点”、接通“断点”,推动产出更多好用管用的突破性成果。四是强化绩效意识,持续深入开展经济资源配置改革,加强预算绩效的常态化监测和全过程管理,确保资源用在“刀刃上”。五是强化风险意识,积极防范化解可能存在的风险隐患,服务保障全院更好聚焦抢占科技制高点核心任务,加快推动高质量发展。

会议强调,全院上下要以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导,更加深刻领悟“两个确立”的决定性意义,始终同以习近平同志为核心的党中央保持高度一致,增强“四个意识”、坚定“四个自信”、做到“两个维护”,聚焦经济建设这一中心工作和高质量发展这一首要任务,凝心聚力、奋力攻坚,以科技创新新成效支撑做好明年经济工作,为加快实现高水平科技自立自强、建设科技强国作出应有贡献。

科技伦理是底线还是“天花板”?

■李侠

自 2022 年中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于加强科技伦理治理的意见》以来,科技伦理研究呈井喷式发展,相关文章和学术会议呈现一派繁荣景象。其中需要我们考虑的一个根本性问题是,在追求科技向善的过程中,科技伦理到底是底线还是“天花板”。

客观地说,科技伦理对于科技负面效应的约束力是有限的。换言之,科技伦理不是保证科技始终向善的唯一灵丹妙药,毕竟伦理不具有强制性。笔者曾撰文指出,科技伦理治理的最终目标是使科技风险最小化,而不是风险清零。因此,加强科技伦理要有限度,否则会事与愿违。无限降低潜在风险看上去很美,但很可能导致治理成本快速增长甚至出现过度不经济现象,阻碍科技的正常发展。就如同考试得 80 分比较容易,但考 95 分甚至 100 分就非常困难,一味追求高分会扼杀具体的学习兴趣。基于这种常识,在科技伦理的具体治理过程中,我们应采取什么样的行动理念呢?

在伦理学上有一个非常有名的命题——捍卫伦理底线,即全社会要努力捍卫一些基本规则与规范,防止人类行为下滑到某种不可接受的水平,从而维持最起码的道德、秩序与文明。伦理教育的首要任务不是提升道德标准,而是捍卫道德底线不被各种力量所击穿,避免出现大范围社会失范现象,让全社会的行为可以预期。

科技领域是当今社会活动中最活跃的领域,新事物和新现象层出不穷,人类应对这些新事物或新现象并没有现成经验,而其中蕴含的不确定性后果并不能在短期内全部显现。对此,人类只能在没有较多经验积累的基础上,吸取历史教训,设置出一些最基本的规则与规范,冲抵科技可能带来的不良后果,而这些基础性的新规则与规范就是科技界要捍卫的科技伦理底线。

伦理原则或规范是为人类行动划定边界的,由此人们会想当然地认为,为了让科技更好地服务人类,真正实现科技向善的目的,伦理标准越高越好,甚至可以把标准的天花板作为最高目标。追求伦理天花板听起来固然很棒,但并不具备现实可操作性。首先,什么样的伦理标准可以称作天花板级的标准?其次,很多前沿科技完全是探索未知领域,其后果根本无法预料,再加上新领域的展开方式很多时候是被遮蔽的,没有现成经验可以借鉴,比如脑机接口技术、ChatGPT 等引发的很多问题是我们从未遇见过的,即便我们想设置天花板级别的伦理标准,也

很难做到。

从人类发展史看,最高的伦理标准就一定最有效吗?至今鲜有成功事例。历史的吊诡之处在于那些看似底线级别的伦理标准却发挥了最大的作用,比如西方的“摩西十诫”、儒家的“己所不欲,勿施于人”等深入人心并成为群体行为的实际指南。反之,越是高级与抽象的规范,在实践中起的作用就越小。

伦理标准的设置,还会受到很多非学术因素的影响。仅仅从思辨角度考虑,过高的伦理标准显然会遏制新技术的发展,再加上当今国际形势复杂,单方面追求伦理天花板很可能阻碍一个国家的科技发展进程,这个代价我们承受得起吗?

因此,在新事物的起始阶段采取底线伦理与野蛮生长的组合是一个现实的选择。如果科技伦理的最终目标是追求剩余风险最小化,那么,我们应该追求的是伦理底线而不是伦理天花板。这更接近科技发展的实际,而且能获得多数人的支持。底线伦理的优点在于它以明确的规则或规范禁止科技人员产生作恶动机,并给予科技人员更多自由。重要的是,底线介入对科技活动的影响最小,有利于科研生态环境的建设。

公众可能会担忧,提倡科技伦理底线是否会科技发展出现失控风险,从而威胁到人类的长期福祉。笔者认为,这里存在两个误区:其一,伦理底线不是很低的标准,也并非永恒不变,它会随着整个社会认知水平的提升而逐渐上移,即向伦理天花板方向靠拢,这正是人类文明逐渐进步的体现。随着科技活动的展开以及相关经验的增多,伦理原则或规范也会进化,并且会越来越精准,从而真正促成科技向善。反之,在缺乏基础的情况下盲目追求伦理天花板,不但违背实际,还会导致欲速则不达的尴尬局面。其二,在伦理底线与法律底线之间的确存在一个灰色空间,会导致某些科技成果出现意料之外的问题,但这些问题一旦触碰到法律底线,还会受到法律的硬约束,该风险是人类为了科技进步所必须付出的代价。毕竟,伦理只是一种硬约束,只能让剩余风险最小化而不是清零。

回到现实生活,我们要明确,科技伦理治理的目标要定位在捍卫伦理底线而不是追求天花板。学术界方兴未艾的研究与社会公众的热议恰恰是维系并提升科技伦理底线的有力支撑。(作者系上海交通大学科学史与科学文化研究院教授)

新研究有望保留大麻治疗效果且规避其副作用

本报讯(记者崔雪芹)近日,浙江大学医学院教授李晓明课题组联合教授张岩课题组,从原子分辨率水平解析了大麻素受体 CB1 和 β -arrestin1 信号转导复合物的精细三维结构,阐明了大麻素受体 CB1 产生下游特定信号谱图的机制,为推动开发精细调控大麻素受体 CB1 功能信号的合成大麻素奠定了基础。该研究有望在保留大麻治疗效果的同时规避其副作用。相关论文 12 月 15 日发表于《细胞》。

大麻因其活性成分作用于体内的大麻素受体,可以有效治疗抑郁、焦虑、疼痛和癫痫。但药物耐受、精神活性等严重副作用,阻碍了大麻的临床药用。如何在发挥大麻治疗作用的同时减弱甚至规避其副作用,成为亟待解决的科学难题。

那么,触发大麻素受体 CB1 下游不同信号通路的“开关”究竟是什么?李晓明团队和张岩团队合作,不断优化样品制备和计算方法,获得了冷冻电镜复合物结构。由此科研人员“看清楚”上游来的信息为什么在大麻素受体 CB1 中,就会有所偏好地选择其中的一条道路走下去。

团队通过结构分析和突变筛选,进一步揭示了大麻素受体 CB1 偏向性激活的奥秘在于受体中的特殊“开关”。信息到达受体胞外口袋之后,会通过这个“开关”形成分道扬镳的“处理意见”,从而决定受体走哪一条通路。

配体的结构差异是否可能成为研究大麻“去毒”关键的突破口呢?团队进一步研究揭示

了大麻素受体 CB1 的配体口袋与下游不同信号分子口袋的偏向性信号的转导路径。

张岩表示,如果能阻碍 CB1- β -arrestin1 结构中配体侧链的灵活转动,则可设计出 G 蛋白偏向性的合成大麻素;如果能帮助配体插入正构口袋的深处,则可设计出 β -arrestin1 偏向性的合成大麻素。

“目前,因为副作用,医用大麻用于神经精神疾病的临床治疗仍有很长一段路要走。”李晓明说,“该研究为高效、精准设计更优的‘钥匙’奠定了基础。我们目前已成功设计了偏向性的合成大麻素,正在开展相关的动物实验研究。”

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.017>



大麻。图片来源:pexels.com

同上一堂科学课

近日,由未来科学大奖联合中国科技馆、重庆科技馆共同策划推出的“同上一堂科学课”主题活动暨院士科学人文课:科学点燃青春·《理解宇宙》活动在重庆科技馆举办,并进行全网直播。

活动中,作为未来科学大奖周指导委员会委员,中国科学院院士、中国科学院国家天文台研究员武向平与来自黑龙江、河南、江西、贵州、云南分会场以及重庆当地的同学展开对话,共话宇宙奥秘。武向平勉励同学们永葆探索未知的好奇心和直面挑战的进取心,并以爱因斯坦的名言“宇宙中最不可理解的事,就是宇宙是可以被理解的”结束报告。

图为武向平与青少年对话。
本报记者李晨阳报道 未来论坛供图



韩国报告首次探月阶段性成果



本报讯 科学家近日在美国旧金山举行的美国地球物理联合会年会上报告称,韩国的首次月球任务揭示了关于月球背面及许多其他方面的信息。

据《自然》报道,该航天器被称为“韩国探月者月球轨道飞行器”,又名 Danuri,于 2022 年 8 月发射,自当年 12 月绕月运行以来一直在探索月球。

“一切都超出了我们的预期。”任务负责人、韩国航天宇宙研究院的金银赫(音)说。

Danuri 是韩国第一艘飞出地球轨道的航天器,旨在为未来几十年韩国宇航员访问月球

铺平道路。韩国科学家正与美国国家航空航天局(NASA)及其他太空机构合作,以实现这一目标。

年会上报告了包括 Danuri 上的伽马射线光谱仪在内的观测结果。这台仪器测量了来自月球表面的高能电磁辐射,以揭示那里矿物的化学成分。

韩国地球科学与矿产资源研究所的金景子(音)表示,该仪器从月球轨道上的有利位置探测到了来自太空其他地方的伽马射线,其中包括迄今最亮的伽马射线暴。Danuri 还探测到了几十个来自遥远恒星的其他伽马射线暴,以及太阳风暴产生的辐射峰值。

Danuri 上搭载的 NASA 照相机则提供了迄今为止最好的月球两极附近陨坑的照片。那里太阳光线无法到达,而这种“阴影相机”可以捕捉到从附近光线较好的区域散射的少量光线。

Danuri 探测结果中最令人困惑的是月球

背面的磁场。韩国庆熙大学的赵宇仁(音)说:“Danuri 与 NASA 的两颗小型月球卫星合作,以前所未有的方式测量了月球内部导电产生的磁场。”

根据测量,月球背面的导电性似乎比正面更强。“这说不通。”美国加州大学圣克鲁斯分校的 Ian Garrick-Bethell 说。更高的导电性意味着月球背面比正面更热,或者其内部可能含有更多的水。但目前科学家无法解释为何月球两面导电性有所不同。

该任务的科学家总体上对 Danuri 的成果感到满意。目前,Danuri 的寿命虽然已经超过了预期的一年,但还可以继续运行。

金银赫说,一个很大的问题是,Danuri 能否在 2025 年 3 月发生的日食中幸存下来,因为日食将切断太阳光,迫使它依靠电池工作。如果 Danuri 能幸存下来,控制人员有权决定它继续执行任务的时间。(王方)